



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/00, 221:00, 209:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/09602 (43) Date de publication internationale: 11 juin 1992 (11.06.92)
---	----	--

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR91/00926

(22) Date de dépôt international: 22 novembre 1991 (22.11.91)

(30) Données relatives à la priorité:  
90/14636 23 novembre 1990 (23.11.90) FR

(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BISAGNI, Emile [FR/FR]; 16, rue Bossuet, F-91400 Orsay (FR).  
NGUYEN, Chi-Hung [CN/FR]; 6, place des Italiens, F-91200 Massy (FR).

(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhone-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).

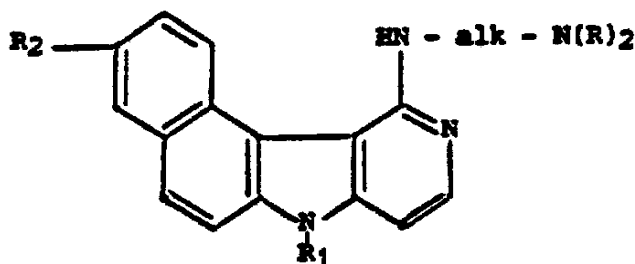
(81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), CS, DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), NL (brevet européen), NO, SE (brevet européen), US.

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: PYRIDOBENZOINDOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION METHOD, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE PYRIDOBENZOINDOLE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(I)

## (57) Abstract

Novel pyridobenzoindole derivatives having general formula (I), where R is H or C<sub>1-2</sub> alkyl, alk is linear or branched C<sub>2-4</sub> alkylene, R<sub>1</sub> is a hydrogen atom or a C<sub>1-2</sub> alkyl radical, and R<sub>2</sub> is a hydroxy or methoxy radical, and acid addition salts thereof, are useful as antitumoral agents.

## (57) Abrégé

Nouveaux dérivés de pyridobenzoindole de formule générale (I), dans laquelle R est H ou alcoyle (1 ou 2 C), alk est alcoylène (2 à 4 C) droit ou ramifié, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 ou 2 C) et R<sub>2</sub> représente un radical hydroxy ou méthoxy et leurs sels d'addition avec les acides, utiles comme agents anti-tumoraux.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

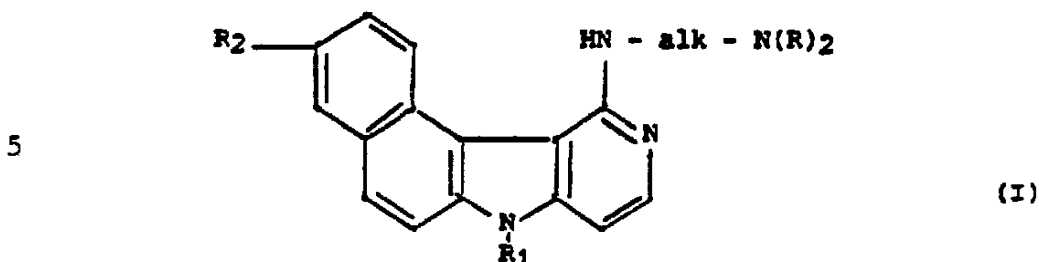
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	FI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	Mongolie
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BF	Burkina Faso	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BG	Bulgarie	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BJ	Bénin	GR	Grèce	NO	Norvège
BR	Brésil	HU	Hongrie	PL	Pologne
CA	Canada	IT	Italie	RO	Roumanie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SU+	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark				

+ Toute désignation de "SU" produit ses effets dans la Fédération de Russie. On ignore encore si une telle désignation produit ses effets dans les autres Etats de l'ancienne Union soviétique .

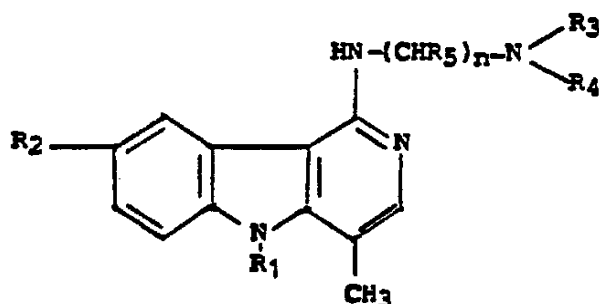
DERIVES DE PYRIDOBENZOINDELE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyridobenzoindeole de formule générale :



le cas échéant leurs hydrates, leurs sels d'addition avec les acides, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

10 Dans la demande de brevet européen 239 476 ont été décrits des dérivés de  $\gamma$ -carboline de formule générale :



15 dans laquelle  $R_1$  et  $R_5$  sont entre autres des atomes d'hydrogène,  $R_2$  peut représenter un atome d'hydrogène, un radical hydroxy ou alcoyloxy,  $R_3$  et  $R_4$  sont notamment des radicaux alcoyle et  $n$  égale 2 à 4, qui présentent une activité anti-tumorale.

Par ailleurs, les dérivés du pyridoindole non substitués en position -4 sont décrits dans la littérature [J. Med. Chem., 31, 398 (1988)] comme des composés inactifs.

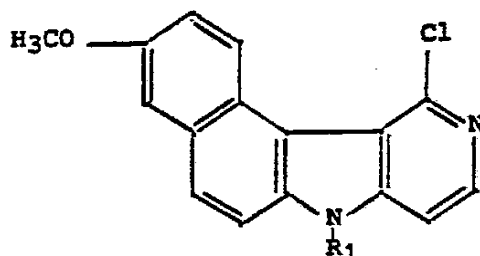
20 Les nouveaux dérivés du pyridobenzoindeole de formule générale (I) dans laquelle:

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

FEUILLE DE REMPLACEMENT

- alk représente un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 2 à 4 atomes de carbone, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone et R<sub>2</sub> représente un radical hydroxy ou méthoxy,
- 5 présentent des propriétés anti-tumorales particulièrement intéressantes.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus à partir du dérivé chloré de formule générale :



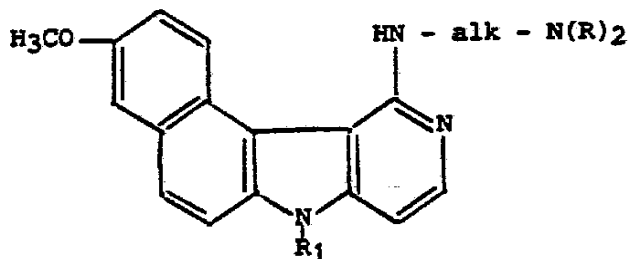
(II)

- 10 dans laquelle R<sub>1</sub>, est défini comme précédemment par action d'une amine de formule générale :



(III)

- dans laquelle alk et R sont définis comme précédemment, suivie le cas échéant de la transformation du produit méthoxylé ainsi obtenu,
- 15 de formule générale



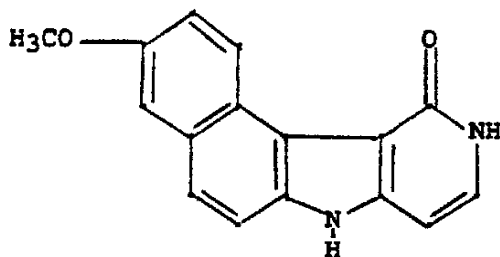
(Ia)

dans laquelle R, R<sub>1</sub> et alk sont définis comme ci-dessus, en un dérivé hydroxy-9 pyrido[4,3-b]benzo[e]indole.

La réaction de l'amine de formule générale (III) sur le dérivé chloré de formule générale (II) s'effectue en présence d'un excès de l'amine, de préférence sous azote, éventuellement dans un solvant organique inerte, ou sans solvant, à une température comprise entre la température de reflux du mélange réactionnel, et 250°C (autoclave).

La déméthylation s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule.

Le dérivé chloré de formule générale (II) pour lequel R<sub>1</sub>, est un atome d'hydrogène peut être préparé à partir de la pyridone correspondante, de formule :



(IV)

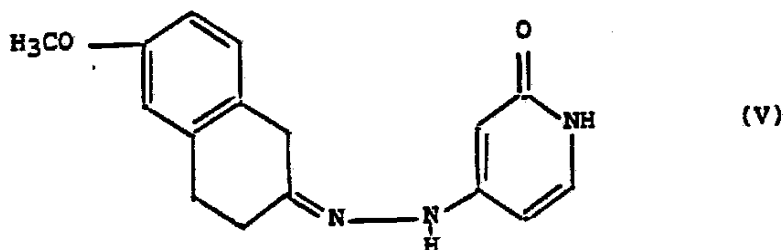
par action d'un agent de chloration.

On opère généralement au moyen d'un agent de chloration choisi parmi l'oxychlorure de phosphore ou les dérivés halogénés du phosphore en présence d'une base tertiaire (diéthylaniline, diméthylaniline par exemple) dans un solvant organique tel qu'un nitrile (acétonitrile par exemple), à une température comprise entre 75 et 90°C (température de reflux du mélange réactionnel).

De préférence, la réaction s'effectue sous azote.

Le produit de formule générale (II) pour lequel R<sub>1</sub> est un radical alcoyle peut-être obtenu par alkylation du produit pour lequel R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène par exemple par action du dérivé halogéné convenable, en présence de carbonate de potassium.

Le produit de formule (IV) peut être préparé à partir de l'hydrazone de formule :



par réaction de Fisher thermique, par analogie avec la méthode  
5 décrite par C.H. NGUYEN et E. BISAGNI, Tetrahedron, 42 (8), 2203 (1986).

L'hydrazone de formule (V) est préparée par condensation  
d'hydrazino-4-1H-pyridone-2 avec la méthoxy-6 tétralone-2. La  
réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un  
10 alcool (éthanol par exemple), à la température de reflux du mélange réactionnel.

La méthoxy-6 tétralone peut être obtenue selon la méthode  
décrite dans J. Am. Chem. Soc., 82, 2573 (1960).

L'hydrazino-4-1H-pyridone-2 peut être préparée selon la  
15 méthode décrite par C.H. NGUYEN et E. BISAGNI, Tetrahedron, 42 (8), 2203 (1986).

Les dérivés de pyridobenzoindeole de formule générale (I)  
peuvent être purifiés par cristallisation ou par chromatographie.

Les nouveaux dérivés de pyridobenzoindeole selon l'inven-  
20 tion peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides,  
par action d'un acide dans un solvant organique. Le sel précipite,  
éventuellement après concentration de sa solution, il est séparé par  
filtration ou décantation.

Comme sels pharmaceutiquement acceptables, on peut citer  
25 les sels d'addition avec les acides minéraux tels que chlorhydrates,  
bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates, ou organiques tels que  
acétate, propionates, succinates, maléates, fumarates, méthanesul-  
fonates, p.toluènesulfonates, iséthionates ou des dérivés de

substitution de ces composés.

Les dérivés de pyridobenzoindeole, selon l'invention et leurs sels peuvent exister à l'état d'hydrates, il est entendu que ces formes hydratées entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

De plus lorsque le symbole alk est un radical alcoylène ramifié, les dérivés du pyridobenzoindeole présentent des formes isomères. Il est entendu que ces formes isomères entrent aussi dans le cadre de l'invention.

Les dérivés de formule générale (I) sont particulièrement intéressants comme agents anti-tumoraux.

Leurs propriétés anti-tumorales ont notamment été mises en évidence in vitro à une concentration voisine de 15 à 1,5 µg/disque dans le test de cytotoxicité différentielle, selon la technique décrite par T.H. Corbett et coll., Investigational new drug, 4, 207-220 (1986), et in vivo sur les tumeurs greffées de la souris, plus particulièrement sur leucémie P388, le produit étudié s'est montré actif à la dose de 20 mg/kg par voie intrapéritonéale.

Leur toxicité chez la souris exprimée par leur dose maximale tolérée est supérieure à 20 et 40 mg/kg par voie intrapéritonéale.

D'un intérêt particulier pour leur activité anti-tumorale sont principalement les dérivés du pyridobenzoindeole de formule générale (I), pour lesquels:

R est un radical méthyle, alk est un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 2 à 4 atomes de carbone, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R<sub>2</sub> est un radical hydroxy, ainsi que leurs sels et le cas échéant leurs hydrates.

Notamment le [(diméthylamino-3) propyl] amino-1 hydroxy-9-5H-pyrido[4,3-b]benzol[e]indole, ainsi que ses sels et ses formes hydratées,

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Le [(diméthylamino-3) propyl] amino-1 méthoxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole (base libre) est libéré par l'ammoniac en excès à partir de 1,8 g du bimaléate correspondant puis extrait et séché.

Le produit ainsi obtenu est placé dans un ballon réactionnel de 250 cm<sup>3</sup> muni d'un agitateur sous argon, avec 66 cm<sup>3</sup> d'acide bromhydrique (d = 1,47; 47%). Ce mélange, devenu homogène à l'ébullition, est chauffé à reflux pendant 6 heures et concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide est dissous dans l'eau (200 cm<sup>3</sup>) alcalinisé par l'ammoniaque à 28% (20 cm<sup>3</sup>) que l'on ajoute goutte à goutte, pour former un précipité gommeux.

Au mélange résultant, on ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et agite l'ensemble pendant une heure. La phase organique est décantée et les eaux mères saturées par le chlorure de sodium sont extraites deux fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, traitée avec 5 g de charbon animal pour la décolorer, puis filtrée et concentrée à sec.

Le résidu solide est repris dans 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol, et traité avec 2,5 g d'acide maléique en solution dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol à l'ébullition. Le bimaléate du [(diméthylamino-3) propyl] amino-1 hydroxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole hydraté avec 0,25 H<sub>2</sub>O (1,25 g, Rdt = 70%) est ainsi obtenu, sous forme de microcristaux; F = 195-200°C (décomposition).

Le bimaléate de [(diméthylamino-3) propyl] amino-1 méthoxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole peut être obtenu de la manière suivante :

Le chloro-1 méthoxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole (1,8 g) est placé dans un ballon de 250 cm<sup>3</sup> contenant 50 cm<sup>3</sup> (large excès) de diméthylamino-3 propylamine et chauffé à reflux (150°C), sous azote et sous agitation, pendant 48 heures (disparition totale du dérivé chloré, contrôlé sur plaque de silice).

L'excès de la diamine est évaporé au bain-marie sous pression réduite et le résidu est repris dans l'eau puis alcalinisé par l'ammoniaque. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau, repris



dans le chlorure de méthylène et lavé avec 150 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 cm<sup>3</sup> d'ammoniaque.

Après chromatographie sur alumine et salification par l'acide maléique dans les conditions usuelles, on obtient 2,56 g  
5 (R = 69 %) de bimaléate de [(diméthylamino-3) propyl]amino-1 méthoxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole attendu, fondant à 204-206°C avec décomposition.

Le chloro-1 méthoxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole peut être obtenu de la manière suivante:

10 Dans un ballon de 1 litre, muni d'un agitateur magnétique, d'une ampoule à addition, d'un réfrigérant et maintenu sous azote, on introduit 4 g de méthoxy-9-2H,5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indolone-1 repris dans l'éthanol bouillant et soigneusement séché, 14,1 g (4 équivalents) de chlorure de benzyl triéthylammonium, 3,6 g (4  
15 équivalents) d'acétamide, 40 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile et 9,12 g (4 équivalents) de diéthylaniline fraîchement rectifiée.

Par l'ampoule, on ajoute progressivement 70 cm<sup>3</sup> d'oxychlorure de phosphore rectifié, et observe une réaction exothermique. Le mélange est chauffé à reflux pendant 20 heures, tandis  
20 qu'après être passé par une phase homogène, un précipité apparaît. On concentre à sec, au bain marie chauffé à 70°C et sous pression réduite (15 mm de Hg).

Au résidu obtenu, on ajoute 300 cm<sup>3</sup> d'eau glacée et le mélange, bien agité pendant 2 heures, est chauffé à 70°C pendant 20  
25 minutes. On complète à 600 cm<sup>3</sup> par de l'eau, chauffe à ébullition pendant 5 minutes et laisse refroidir à température ambiante sous agitation. Après avoir refroidi, on obtient un précipité jaune, que l'on filtre à froid et lave ensuite à l'eau froide. Ce précipité est repris dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et le mélange est alcalinisé, à  
30 froid, par l'ammoniaque. L'ensemble est laissé sous agitation pendant 1 nuit et le précipité est filtré et lavé à l'eau. Il est recristallisé dans l'alcool en donnant 2,6 g d'aiguilles jaunes de chloro-1 méthoxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole; F > 260°C; Rendement 60%.

35 La méthoxy-9-2H,5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indolone-1 peut être obtenue de la manière suivante:

Dans un tricol de 1 litre, on mélange la N-(1H-pyridone-2

yl)-4 N'-(méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4-naphtalénylidène)-2 hydrazine (18 g) et le diphényléther (700 cm<sup>3</sup>) puis chauffe à reflux pendant 30 minutes, en maintenant l'ensemble sous bonne agitation et sous azote. Le mélange devient homogène et se décolore. Le chauffage est interrompu pour laisser refroidir à 200°C et contrôler que le composé de départ est entièrement transformé: plaque de silice Merck, éluant chlorure de méthylène-éthanol 8/2 en volumes, (rf hydrazone = 0,5, rf composé intermédiaire = 0,8). En continuant à agiter, le charbon palladié à 10% (4g) en suspension dans le diphényléther (20 cm<sup>3</sup>) est ajouté progressivement, avec précaution (mousses et dégagement d'hydrogène), et le nouveau mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes (disparition du composé intermédiaire) (rf = 0,35 silice-acétate d'éthyle pur; produit attendu: rf = 0,58). Le mélange est alors repris dans 600 cm<sup>3</sup> d'éthoxy-2 éthanol bouillant, filtré pour éliminer le charbon palladié et concentré à sec. Le solide obtenu est additionné de 70 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu, agité pendant 18 heures, filtré et séché pour donner 11 g (R = 68%) de microcristaux jaunâtres (F > 260°C) correspondants à la méthoxy-9-2H,5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indolone-1.

La N-(1H-pyridone-2 yl)-4 N'-(méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4 naphtalénylidène)-2 hydrazine peut être obtenue de la manière suivante:

Le mélange de l'hydrazino-4-1H-pyridone-2 (9,8 g) dans l'éthanol absolu (150 cm<sup>3</sup>) est chauffé à reflux. A la solution, devenue homogène à l'ébullition, on ajoute la méthoxy-6 tétralone-2 (16,6 g) et le mélange, devenu rapidement hétérogène, est chauffé à reflux pendant 2 heures (disparition de l'hydrazine contrôlée par CCM sur plaque de silice Merck, éluant chlorure de méthylène-éthanol 1/1 en volumes). Le précipité formé est filtré, repris dans l'éthanol dans lequel l'hydrazone est peu soluble puis filtré à froid pour donner (19,3 g (83%)) de microcristaux jaunes de N-(1H-pyridone-2 yl)-4 N'-(méthoxy-6 tétrahydro-1,2,3,4-naphtalénylidène)-2 hydrazine, F = 220 - 225°C, avec décomposition.

L'hydrazino-4-1H-pyridone-2 peut être obtenue selon la méthode décrite par E. Bisagni et C.H. Nguyen, Tetrahedron, 42, 2303 (1986).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques qui contiennent comme produit actif au moins un produit de formule générale (I) à l'état pur (sous forme libre ou sous forme de sel) ou en association avec un ou plusieurs adjuvants pharmaceutiquement acceptables. Ces compositions peuvent être utilisées par voie parentérale.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive et des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants ou dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui seront dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

En thérapeutique humaine, les médicaments selon la présente invention sont particulièrement utiles dans le traitement des cancers digestifs, des cancers pulmonaires, des cancers des testicules ou des ovaires ainsi que dans les traitements des cancers de la tête et du cou.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Le mode d'administration préféré est la voie intra-veineuse. A titre indicatif, les médicaments selon l'invention peuvent être administrés chez l'homme à raison de 30 à 200 mg/m<sup>2</sup> par traitement, par voie intra-veineuse.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon la présente invention :

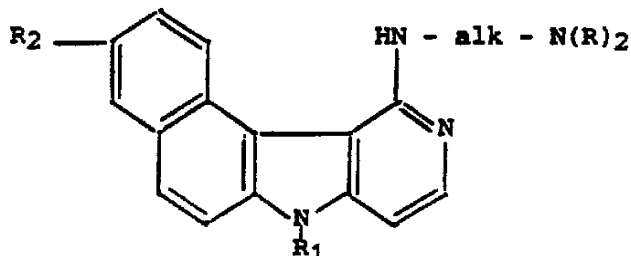
EXEMPLE :

On prépare une solution contenant 8,54 g de bimaléate du  
5 [(diméthylamino-3) propyl] amino-1 hydroxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo  
[e] indole hydraté (0,5 H<sub>2</sub>O), en dissolvant ce produit dans du  
soluté physiologique apyrogène en quantité suffisante pour obtenir  
100 cm<sup>3</sup>.

La solution obtenue est répartie aseptiquement en am-  
10 poules, à raison de 2 cm<sup>3</sup> par ampoule. Les ampoules sont scellées et  
contiennent chacune 100 mg de [(diméthylamino-3) propyl] amino-1  
hydroxy-9 5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole.

REVENDICATIONS

1 - Un nouveau dérivé de pyridobenzoindole de formule générale :



5 dans laquelle

R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone,

alk représente un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 2 à 4 atomes de carbone,

10 R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone, et

R<sub>2</sub> représente un radical hydroxy ou méthoxy,

ainsi que ses sels d'addition avec les acides, et le cas échéant ses hydrates et ses formes isomères et leurs mélanges.

15 2 - Un nouveau dérivé du pyridobenzoindole selon la revendication 1 pour lequel:

R est un radical méthyle,

alk est un radical alcoylène droit ou ramifié contenant 2 à 4 atomes de carbone,

20 R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et

R<sub>2</sub> est radical hydroxy

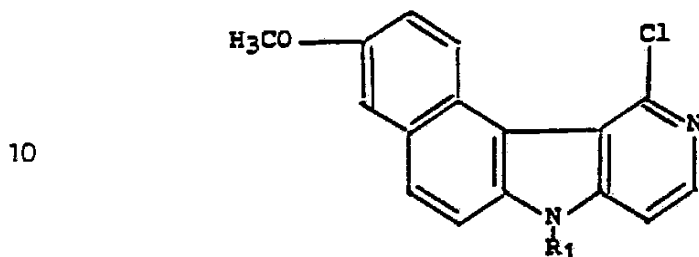
ainsi que ses sels et le cas échéant ses hydrates et ses formes isomères et leurs mélanges.

3 - Le [(diméthylamino-3) propyl] amino-1 hydroxy-9-5H-pyrido [4,3-b] benzo [e] indole, ainsi que ses sels et ses formes hydratées.

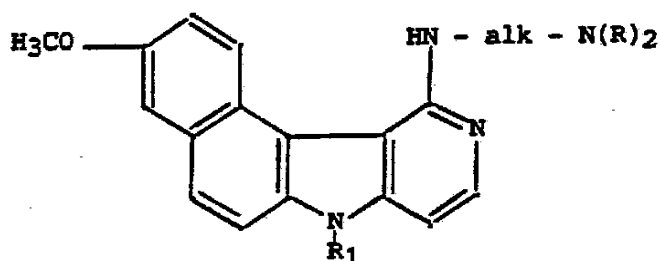
4 - Un procédé de préparation d'un dérivé de pyridobenzoin-  
5 drole selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir une amine de formule générale :



dans laquelle alk et R sont définis comme dans la revendication 1, sur un dérivé chloré de formule :



dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme dans la revendication 1, puis transforme le cas échéant le produit méthoxylé obtenu, de formule générale:



15 dans laquelle R<sub>1</sub> est défini comme dans la revendication 1, en un

dérivé hydroxy-9 pyrido [4,3-b] benzo [e] indole et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide.

- 5 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un produit selon la revendication 1 à l'état pur ou sous
- 5 forme d'association avec tout diluant ou adjuvant compatible et pharmaceutiquement acceptable.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR91/00926

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (if several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl.5      C07D 471/04;      A61K 31/435;      //(C07D 471,221:00, 209:00)		
<b>II. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum Documentation Searched <sup>7</sup>		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl.5	C07D;    A61K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <sup>9</sup>		
Category <sup>*</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 33, No. 5, May 1990, WASHINGTON US, pages 1519-1528; E. BISAGNI ET AL: 'Synthesis and Antitumor Activity of 1-[[[(Dialkylamino)alkyl]amino]-4- met hyl-5H-pyrido [4,3-b]benzo[e]- and -benzo[g]indoles. A New Class of Antineoplastic agents' *Page 1520, schema I, paragraph A; page 1523, right hand column, lines 9-12; page 1524, left hand column, lines 14-25*	1,2
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. Vol. 31, No. 2, 2 February 1988, WASHINGTON US pages 398-405; E. BISAGNI ET AL.: '1-Amino-Substituted 4-Methyl-5H-pyrido[4,3-b]indoles (gamma- Carbolines) as Tricyclic Analogues of Ellipticines: A New Class of Antineoplastic Agents' cited in the application see the whole document <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">-----</div>	1,2,4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>*</sup> Special categories of cited documents: <sup>10</sup></p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
17 March 1992 (17.03.92)	25 March 1992 (25.03.92)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		



## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 91/00926

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 C07D471/04; A61K31/435; //(C07D471,221:00, 209:00)

## II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée<sup>8</sup>

Système de classification

Symboles de classification

CIB 5

C07D ; A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté<sup>9</sup>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS<sup>10</sup>

Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
X	<p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. vol. 33, no. 5, Mai 1990, WASHINGTON US pages 1519 - 1528; E. BISAGNI ET AL.: 'Synthesis and Antitumor Activity of 1-[[ (Dialkylamino)alkyl]amino]-4-methyl-5H-pyrido [4,3-b]benzo[e]- and -benzo[g]indoles. A New Class of Antineoplastic Agents' *Page 1520, schème I, paragraphe A; page 1523, colonne de droite, lignes 9 - 12; page 1524, colonne de gauche, lignes 14 - 25*</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1,2

<sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup><sup>"A"</sup> document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent<sup>"E"</sup> document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date<sup>"L"</sup> document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)<sup>"O"</sup> document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens<sup>"P"</sup> document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée<sup>"T"</sup> document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention<sup>"X"</sup> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive<sup>"Y"</sup> document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.<sup>"&"</sup> document qui fait partie de la même famille de brevets

## IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 MARS 1992

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25.03.92

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

SEUFERT G.H.

G. Seufert